MALASEB™

KIRIKAN

動物用医薬品 犬：マラセチア皮膚炎 外皮用剤

マラセブ®

技術資料〈臨床試験、安全性、毒性、吸収Data〉

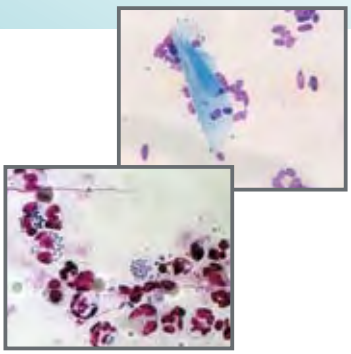
2%
$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$
Miconazole nitrate

2%
$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$
Chlorhexidine gluconate

ミコナゾール硝酸塩・クロルヘキシジングルコン酸塩 各2w/v%含有

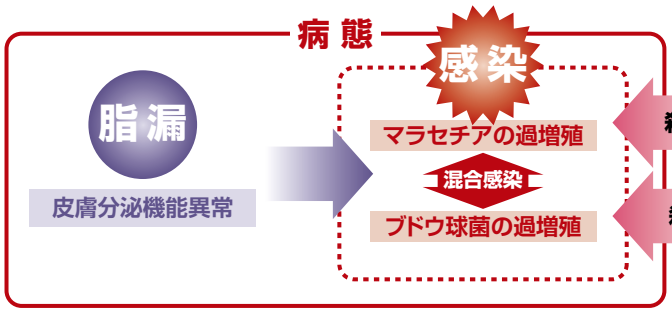
動物用医薬品 ミコナゾール硝酸塩・クロルヘキシジングルコン酸塩

マラセブ®



マラセブ®は、抗真菌剤ミコナゾールと殺菌剤クロルヘキシジングルコン酸塩を各2w/v%含有。

豪州Dermcare-Vet Pty Ltd.社は、犬のマラセチア皮膚炎（マラセチアが関与する脂漏性皮膚炎）における酵母様真菌マラセチアとブドウ球菌の共存に注目し、
両菌に殺菌的に作用する成分を配合した外皮用剤マラセブ®を開発しました。
1996年に同国で動物用医薬品承認を取得の後、現在では海外9カ国での販売実績を有します。
有効性を示す良好なエビデンスが高く評価されており※、日本国内で実施した臨床試験では、
治療期間2週間で76.3%と高い平均改善率が得られています。



マラセブ®による外用療法のコンセプト

❶**高濃度（2%）ミコナゾール硝酸塩**が、過増殖した**マラセチア**を減らします。

❷**高濃度（2%）クロルヘキシジングルコン酸塩**が、過増殖した**ブドウ球菌**を減らします。

❸**低刺激洗浄成分**が、余分な皮脂を洗い流します。
（良好な洗いあがりが、飼い主にも好評とのことです。）

好発犬種　シー・ズー、ダックスフンド、プードル、マルチーズ、チワワ、コーギー、ポメラニアン、パグ、フレンチブルドック、ヨークシャーテリア、チン、パピヨン、ビーグル、ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア、シェルティー、ゴールデンレトリバー、キャバリア、柴犬、コッカースパニエル、バセットハウンドなど

好発部位　腋窩、鼠径、頸部腹側、腹部正中、尾腹側、下顎口唇、指間、耳

出典：※Negre et al.（2008）Evidence-based Veterinary Dermatology: a Systematic Review of Interventions for Malassezia Dermatitis in Dogs. *Veterinary Dermatology* 20:1-12

動物用医薬品

マラセブ®

日本標準商品分類番号：879549

（日局 ミコナゾール硝酸塩、クロルヘキシジングルコン酸塩・外皮用剤）

【組成・性状】

成分・含量	100mL 中 ミコナゾール硝酸塩 2.0g クロルヘキシジングルコン酸塩液（20%溶液）10mL （クロルヘキシジングルコン酸塩として 2.0g）
色調・剤形	無色～薄茶色澄明の粘稠な液体

【効能・効果】

犬：マラセチア皮膚炎

【用法・用量】

犬の被毛を温湯又は水で十分に湿らせ、本剤を全身に擦り込むように泡立てる。10分間放置した後、薬液を残さないように全身を温湯又は水で十分に濯ぎ洗う。

投与回数は１日１回、３日以上間隔をあけて週２回投与する。

１回当たりの基準使用量は体表面積に対して50mL/㎡とする。

体重と体表面積の関係から、体重別の投与量は下表のとおりとし、該当する範囲内で被毛長等を考慮して十分な泡立ちが得られ、流れ落ちない投与量を選択する。

体重	1回当たりの投与量
1.5～3kg未満	5～10mL
3～5kg未満	10～15mL
5～10kg未満	15～25mL
10～15kg未満	25～30mL
15～20kg未満	30～40mL
20～30kg未満	40～50mL
30～40kg未満	50～60mL
40～50kg未満	60～70mL

【使用上の注意】

1.一般的注意

⑴本剤は効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。本剤は、界面活性剤が含まれているが、汚れを落とすことのみ目的としたシャンプー等の洗浄剤とは異なるため、適応疾患以外には絶対に使用しないこと。

⑵本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

⑶本剤は犬用なので、他の動物種には使用しないこと。

⑷２週間使用しても症状の改善が見られない場合には獣医師に相談すること。

⑸継続使用する場合は４週間を限度とすること。

2.使用者に対する注意

⑴誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。

⑵事故防止のため、使用時には保護メガネ、マスク、ゴム手袋等を着用すること。眼に入った場合には直ちに流水を使用して十分洗浄し、症状が残る場合には医師の診察を受けること。

⑶使用後は、石けん等で手をよく洗うこと。

⑷妊婦又は妊娠している可能性のある女性は使用しないこと。

⑸授乳中の女性は使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けること。

⑹本剤に含まれるミコナゾール硝酸塩を含有する人用医薬品には、皮膚の過敏症の副作用が記載されているため、取り扱いには十分注意すること。

⑺本剤に含まれるクロルヘキシジングルコン酸塩を含有する人用医薬品には、皮膚の過敏症の副作用が記載されているため、取り扱いには十分注意すること。

⑻本剤は高濃度の抗真菌薬（ミコナゾール）及び消毒薬（クロルヘキシジン）が含まれており、また、薬剤を擦り込んだ後の放置時間が10分と長いため、犬の身震いなどによる本剤の飛散には十分注意して取り扱うこと。

⑼ワルファリンを服用中の者は、本剤に含まれるミコナゾール硝酸塩との相互作用によりワルファリンの作用が増強する場合があるので、皮膚等に付着しないよう注意すること。

⑽獣医師が小分けする場合は、使用者に対して使用方法を説明すること。とくに、人に対する副作用や注意事項をわかりやすく説明し、薬の取り扱い及び管理についても、指導すること。

〔人に対する副作用〕

人用医薬品では、これまでに下記のような副作用が報告されている。

ミコナゾール硝酸塩

発赤・紅斑、発疹、そう痒感、接触性皮膚炎、びらん、刺激感、小水疱、浮腫

クロルヘキシジングルコン酸塩

紅斑、皮膚肥厚、皮膚潰瘍、皮膚剥離、皮膚亀裂、接触性皮膚炎、角膜障害、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、眼部化学的損傷

【犬に対する注意】

1.制限事項

⑴本剤はクロルヘキシジン製剤又はミコナゾール製剤に対して過敏症の既往歴のある犬には使用しないこと。

⑵安全性が確立されていないため、４週間、計８回を越えて使用しないこと。

⑶1.5kg未満の犬には使用しないこと。

⑷本剤は生後３ヶ月齢未満の犬には使用しないこと。

⑸無毛種（ヘアレスドッグ）に本剤を使用する場合は、予め２０倍程度に水又はお湯で希釈し、泡立ててから使用すること。

2.副作用

⑴ショック症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、犬がよろめいたり、気持ち悪そうにしていたり、苦しがっていたり、呼吸困難が認められた場合には、直ちに使用を中止し、獣医師の診察を受け、適切な処置を行なうこと。

⑵本剤の使用により発疹、発赤、じんま疹、紅斑、痒み、接触性皮膚炎、びらん、刺激感、小水疱などの症状が認められた場合には、速やかに使用を中止し、獣医師の診察を受けること。

3.適用上の注意

⑴本剤は外用以外に使用しないこと。

⑵粘膜面及び耳、眼には使用しないこと。

⑶眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに流水を使用して十分洗浄すること。眼に異変が認められた場合は獣医師の診察を受けること。

⑷犬が泡を舐めたり、吸い込んだりすると胃腸や呼吸器官に炎症を起こす場合があるので、本剤使用中は犬から目を離さないこと。

⑸本剤に含まれるミコナゾール硝酸塩は、中枢神経系に及ぼす影響として、バルビツレート代謝に関与するチトクロムP450分子種を阻害するため、バルビツレート誘発睡眠時間の延長を示すことが知られている。そのため、犬が泡を舐めたり、吸い込んだりしないように厳重に注意すること。

⑹妊娠中又は授乳中の犬には使用しないこと。

⑺症状が改善しない場合には使用を中止すること。

⑻本剤は、マラセチア属菌以外の真菌又はスタフィロコッカス属菌以外の細菌、外部寄生虫、内分泌及びアレルギー等が主因と判断される皮膚炎に対する有効性は確認されていない。

【取扱い上の注意】

⑴使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。

⑵本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

【保管上の注意】

⑴小児の手の届かないところに保管すること。

⑵本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。

⑶誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえて保管しないこと。

⑷獣医師が小分けをするときは、食品用の容器等、誤用のおそれのあるものを使用しないこと。容器には取扱説明書を添付するか、必要事項が記載された容器を使用し、供与時に適切な使用方法を説明すること。獣医師が処方で指定した期間内に使用すること。

【その他の注意】

⑴本剤の臨床試験は、皮膚炎に罹患し、マラセチアを顕微鏡観察した犬において実施された。

⑵マラセチア皮膚炎は、皮膚分泌機能異常の起きた皮膚で、好脂性のマラセチアが増殖することによって、炎症やそう痒が発生し、さらに、マラセチアとの共生関係が示唆されているスタフィロコッカスの相乗的な増加も皮膚炎の悪化に関与していると考えられている。そのため本剤は、マラセチアには抗真菌薬のミコナゾール、スタフィロコッカス属菌には消毒薬のクロルヘキシジンを配合している。

⑶健康な犬での安全性試験では、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム、WBCにおいて試験前後で微かに有意な上昇が認められた。

【包装】

250mL、4L

安全性試験

1.犬に対する高用量投与試験※1

マラセブ®の安全性の確認のため、物理的投与可能最高量を週2回4週間連続で投与し、一般状態の観察、血液生化学検査及び血液学検査を実施しました。

結果 一般状態の観察結果、試験期間中の全症例についてマラセブ®投与に起因すると考えられる異常は認められませんでした。血液生化学検査、及び血液学検査における統計比較の結果、尿素窒素、総コレステロール、ナトリウム、WBCで、試験後に基準値内の僅かな上昇が認められましたが、健常動物における安全性については問題がないものと判断されました。

2.皮膚刺激性試験※2

マラセブ®14倍希釈液0.5mLを、バリカンで剃毛したウサギの皮膚体幹部背面2×3cmの範囲に塗布し4時間曝露した後拭い、60分後、24／48／72時間後の皮膚反応の所見を記録しました。

結果 マラセブ®の皮膚刺激指数は、*Draize Scale*に基づく評価法で0.33となり、刺激指数判定は「わずかな刺激」と評価されました。

3.臨床試験

マラセブ®の国内臨床試験において、適正な使用法で実施された84例中3例でマラセブ®投与との因果関係が示唆される有害事象が1回目の投与後に確認されましたが、2回目投与以降では異常が認められなかったことから、安全性についても特に問題となる所見は認められないと判断されました。

毒性試験

急性経口毒性試験※3

ラットにおけるマラセブ®の急性毒性を逐次法により検討し、あわせて2成分の毒性相互作用について検討しました。

結果 有効成分のLD_{50}値（推定値）はミコナゾール硝酸塩2500mg/kg、クロルヘキシジングルコン酸塩1000mg/kg、2成分1:1配合剤で2000mgとなり、成分の配合で新たな毒性徴候が認められないことから、配合による毒性の相乗効果は無いことが確認されました。また、配合剤のGHSの危険度分類カテゴリー（5段階評価）に基づく評価では区分4に該当し、危険度の低い区分に位置づけられています。

吸収試験

経皮吸収試験※4

用法・用量から考慮し得るマラセブ®の最高用量を犬（3頭）に投与し、有効成分であるミコナゾールとクロルヘキシジンの血中濃度を経時的に測定し、吸収性及び蓄積性を検討しました。

結果 マラセブ®で実施した経皮吸収試験では、ミコナゾールとクロルヘキシジンは投与から24時間後までに犬の血中から検出されず（検出限界0.25μg/mL）、血液生化学検査の結果でも異常な値や有意な変化は認められませんでした。

出典：※1・2 Dermcare社 社内資料　※3（一財）生物科学安全研究所　※4 社内試験

MALASEB™

2%
$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O \cdot HNO_3$
Miconazole nitrate

2%
$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$
Chlorhexidine gluconate

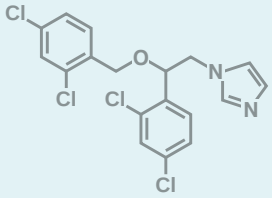
2つの成分を配合

マラセブ®は、100mLあたり、
ミコナゾール硝酸塩2.0g及び
クロルヘキシジングルコン酸塩2.0gを含有した
動物用医薬品です。

原因微生物への確かな有効性　即効性　安全性

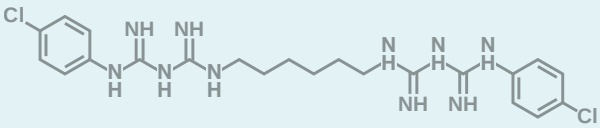
ミコナゾール硝酸塩※1

アゾール系抗真菌薬で、*Malassezia*属を中心とした酵母、皮膚糸状菌に、広く強力な抗真菌作用を発揮します。
作用機序は真菌細胞膜のエルゴステロール生成の阻害です。外用では角質層に良好に浸透しますが、経皮からの血中吸収が極めて微量で、潜在的な毒性にも乏しい成分です。



クロルヘキシジングルコン酸塩

ビスビグアニド系の殺菌・消毒薬で、グラム陽性菌を中心とした細菌、真菌、酵母、ウイルスに広く抗菌作用を発揮します。※2
作用機序は、細菌の細胞膜への障害による細胞質成分の不可逆的漏出、アデノシン三リン酸の生成阻害です。※1
角質層のたん白質と結合し、難分解性の物質として一部残留するため、反復塗布により持続的な抗菌作用を発揮します。※3
経皮からの血中吸収が極めて微量で、潜在的な毒性にも乏しい成分です。



洗浄成分

マラセブ®は、被毛から皮膚への成分浸透を容易にし、効率的な薬効発揮効果をもたらす低刺激の植物由来界面活性剤を配合しています。この界面活性剤は、更に皮表脂質バリアを守りつつ、菌の養分となる余分な皮脂、鱗屑、アレルゲン、その他汚染物をやさしく除去し、皮膚環境の総合的な補正を促します。

2%濃度の確かな有効性

洗浄泡立てのための被毛の水分により薬剤が希釈されても（想定最大希釈倍率45倍）、
有効な薬理学的効果を維持する濃度を含有します。※4

有効成分	対象菌	最小殺真菌/殺菌濃度 (MFC/MBC)	最小発育阻止濃度 (MIC)	マラセブ® 含有濃度	マラセブ® 45倍希釈時 有効成分濃度	マラセブ® 45倍希釈時の 対MFC/MBC倍率
ミコナゾール硝酸塩	*M.pachydermatis*	3.3μg/mL	2.0μg/mL	20.0g/L	444μg/mL (0.02g÷45)	MFCの135倍濃度を確保 (444÷3.3)
クロルヘキシジングルコン酸塩	*S.pseudintermedius*	20.0μg/mL	6.7μg/mL	20.0g/L	444μg/mL (0.02g÷45)	MBCの22倍濃度を確保 (444÷20)

2剤配合による優れた改善効果

マラセブ®と、ミコナゾール単剤（2%濃度シャンプー剤）、クロルヘキシジン単剤（2%濃度シャンプー剤）の海外における臨床的有効性比較試験によると、マラセブ®の結果は、いずれの単剤含有製剤より有意に優れていました（$p<0.01$、$\chi 2$検定）。
犬のマラセチア皮膚炎に関連する2つの菌の同時減少による、優れた症状改善が示されました。※5・6

出典：※1（2006）. 第十五改正日本薬局方解説書　廣川書店
※2 Davies, G. E. et al.（1954）1:6-DI-4- CHLOROPHENYLDIGUANIDOHEXANE（"HIBITANE"）. Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *British Journal of Pharmacology*, Vol.9, 192-196.
※3 Lemarié, J.R., & Hogsgood, G.（1995）. Antiseptics and Disinfection in Small Animal Practice. *The Compendium*, 17, 1342-1347
※4・6 Dermcare社 社内資料
※5 Bond et al.（1995）Comparison of two shampoos for treatment of Malassezia pachydermatis-associated seborrheic dermatitis in basset hounds. *Journal of Small Animal Practice* 36 : 99-104

臨床試験

マラセブ®は犬のマラセチア皮膚炎に、高い有効性を示すことが確認されています。

そう痒及び発赤、並びに鱗屑又は脂漏が間擦部中心に認められ、患部塗抹標本の1,000倍の鏡検で、マラセチアが10視野で合計10個以上認められる犬126症例（有効性評価対象 112症例）を用いて臨床試験を実施しました。

■試験スケジュール

日数（日目）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
投与（4日毎）	★				★				★				★	
評価時点	●													●

マラセブ®を試験期間2週間にわたり1週間に2回（1日1回、投与間隔4日）、合計4回投与しました。
投与方法は被毛を十分に湿らせた犬の全身に、規定量を塗布し全身に擦り込むように泡立て10分間放置した後、薬液を残さないよう十分に濯ぎ、洗浄しました。
開始時及び最終投与終了後1日の、発赤、鱗屑又は脂漏及びそう痒を、程度と範囲に分けてその状態を0（なし）から6（最重度）までのVNS（Verbal Numerical Scale）により記録したスコアを合計し、改善率を算出し有効性を判定しました。
また、マラセチア皮膚炎の対症療法に一般に使用されている、二硫化セレン含有シャンプー剤（1gあたり、二硫化セレン10㎎含有）を対照薬としました。
試験期間中、剤形や用法を問わず抗菌、抗真菌作用のある薬剤、抗炎症剤及び皮膚洗浄剤の使用は禁止しました。

①総臨床評価スコア改善率

	開始時（平均±SD）	最終投与後1日（平均±SD）	改善率（平均±SD）	統計解析
マラセブ®投与群	59.5 ± 32.2	14.1 ± 12.8	76.3%	p≦0.001 (3)
二硫化セレン投与群	52.2 ± 33.5	26.9 ± 23.8	47.6%	p≦0.001 (3)
統計解析	――	p=0.001 (1)	p≦0.001 (2)	――

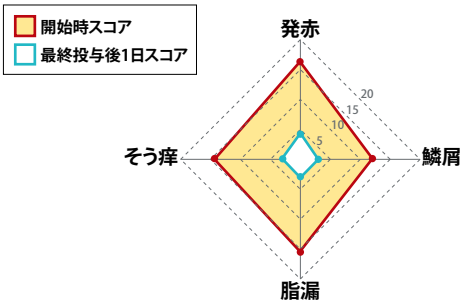
（有効性評価対象全症例）

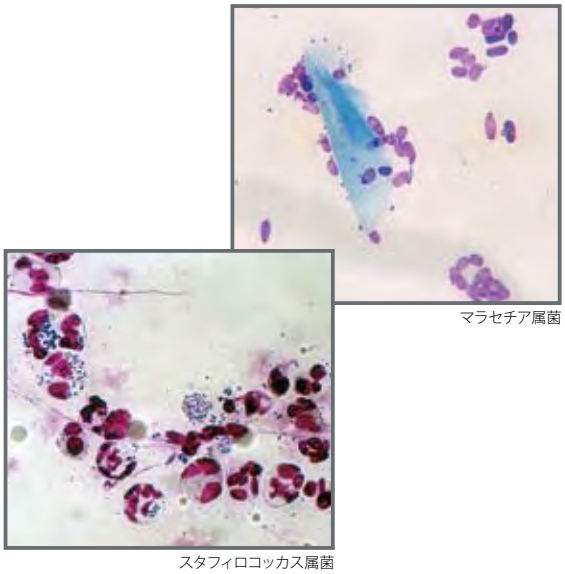
各項目の評価スコア＝程度のVNS値×範囲のVNS値
総臨床評価スコア＝各項目の評価スコア合計
※改善率（%）＝（開始時スコア－最終投与後1日スコア）／開始時スコア×100

②臨床評価項目別改善率

有効性評価項目	発　赤	鱗　屑	脂　漏	そう痒
マラセブ®投与群	73%	69.6%	74.1%	72.7%
二硫化セレン投与群	47.8%	51.5%	51.8%	32.1%

③評価項目別 試験前後平均スコア比較（マラセブ®投与群）





マラセチア属菌

スタフィロコッカス属菌

④有効率

	著　効	有　効	やや有効	無　効	症例数	有効率*1
マラセブ®投与群	22　(28.6%)	35　(45.5%)	17　(22.1%)	3　(3.9%)	77	74.0%
二硫化セレン投与群	4　(11.4%)	3　(8.6%)	15　(42.9%)	13　(37.1%)	35	20.0%
統計解析	p≦0.001 (1)					

＊1　有効率(%)=著効+有効症例数／有効性評価対象症例数×100　　(有効性評価対象全症例)
(1) Mann-WhitneyのU検定　(2) t検定　(3) Wilcoxonの符号順位検定

■有効性判定基準

有効性判定は、総臨床評価スコア改善率
85%以上：著効、70%以上85%未満：有効、40%以上70%未満：やや有効、40%未満：無効としました。

結果

マラセブ®投与群における最終投与後1日の総臨床評価値は、開始時より有意に減少し（p≦0.001(3)）、平均改善率は76.3%、有効率は74.0%でした。二硫化セレン投与群との比較では、最終投与後1日の総臨床評価値はマラセブ®投与群が有意に低く（p=0.001(1)）、改善率（p≦0.001(2)）及び有効率はマラセブ®投与群で有意に高いことが確認されました。

臨床評価項目（発赤、鱗屑、脂漏及びそう痒）別評価値は、マラセブ®投与群でいずれも有意に減少しました（p≦0.001(2)）。二硫化セレン投与群との比較では、最終投与後1日の発赤（p=0.009(1)）、鱗屑（p=0.042(1)）、そう痒（p≦0.001(1)）の評価値はマラセブ®投与群が有意に低いことが確認されました。

マラセブ®の国内臨床試験において、適正な使用法で実施された84例中3例でマラセブ®投与との因果関係が示唆される有害事象が1回目の投与後に確認されましたが、2回目投与以降では異常が認められなかったことから、安全性についても特に問題となる所見は認められないと判断されました。

有効菌種（ミコナゾール、クロルヘキシジン）

主剤であるミコナゾール硝酸塩とクロルヘキシジングルコン酸塩は、犬のマラセチア皮膚炎に関与する*M.pachydermatis*および*S.pseudintermedius*に対して良好な抗真菌活性、抗菌活性を有するほか、獣医皮膚科臨床上重要な下記真菌、細菌に対する優れた活性が確認されています。

■表1　ミコナゾールに感受性を示す各種真菌等の最小発育阻止濃度（MIC）※1

		菌　種	MIC (μg/mL)
真菌	*Malassezia*属	*Malassezia pachydermatis*	1
		Malassezia furfur	0.1
	*Candida*属	*Candida sp.*	10
	Trichosporon 属	*Trichosporum cutaneum*	1
	*Geotrichum*属	*Geotrichum candidum*	100
	*Microsporum*属	*Microsporum canis*	1
		Microsporum audouini	1
		Microsporum gypseum	10
	*Trichophyton*属	*Trichophyton mentagrophytes*	0.1
		Trichophyton sp.	1～10
	*Epidermophyton*属	*Epidermophyton floccosum*	0.1

■表2　クロルヘキシジンに感受性を示す各種細菌の最小発育阻止濃度（MIC）※2

			菌　種	MIC (μg/mL)
細菌	グラム陽性菌	*Micrococcus*属	*Micrococcus flavus*	0.5
			Micrococcus lutea	0.5
		*Staphylococcus*属（ブドウ球菌）	*Staphylococcus aureus*	1.6
			Staphylococcus pseudintermedius	6.7
			Staphylococcus epidermidis	1.8
		Streptococcus 属（連鎖球菌）	*Streptococcus faecalis*	38
			Streptococcus mutans	2.5
			Streptococcus pneumoniae	11
			Streptococcus pyogenes	3
			Streptococcus sanguis	9
		*Bacillus*属	*Bacillus subtilis*	1
		*Corynebacterium*属	*Corynebacterium sp.*	1.6
		*Propionibacterium*属	*Propionibacterium acne*	8
	グラム陰性菌	*Escherichia*属	*Escherichia coli*	4
		*Pseudomonas*属	*Pseudomonas aeruginosa*	20
			Pseudomonas fluorescens	4
		*Serratia*属	*Serratia marcescens*	30

出典：※1 Van Cutsem, J. M. et al (1972) Miconazole, a Broad-Spectrum Antimycotic Agent with Antibacterial Activity. 17, 392-404
※2 DENTON, G. W. (1991) Chlorhexidine. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, Chapter 16, 274-289